

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. -- N° 107

LES
LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES
DE L'ENCÉPHALE

DANS LE PALUDISME PERNICIEUX

*Travail du Laboratoire de Médecine coloniale de la Faculté de médecine
(Professeur H. BONNIN).*

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 Janvier 1932

PAR

Jean-Marie BAREAU

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX
ANCIEN PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE EXOTIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN COLONIAL DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX.

Né à SAINT-LOUBÈS (Gironde), le 27 mars 1907.

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur.....	Président.
		MURATET, professeur.....	Juges.
		CREYX, agrégé.....	
		DELMAS-MARSALET, agrégé..	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1932

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 107

LES
LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES
DE L'ENCÉPHALE

DANS LE PALUDISME PERNICIEUX

*Travail du Laboratoire de Médecine coloniale de la Faculté de médecine
(Professeur H. BONNIN).*

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 Janvier 1932

PAR

Jean-Marie BAREAU

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX
ANCIEN PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE EXOTIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN COLONIAL DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX.

Né à SAINT-LOUBÈS (Gironde), le 27 mars 1907.

Examineurs de la Thèse	}	MM. BONNIN, professeur.....	Président.
		MURATET, professeur.....	Juges.
		CREYX, agrégé	
		DELMAS-MARSALET, agrégé..	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, LE DANTEC, DENIGÈS, AUCHÉ.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurq. infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.....	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.....	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.....	SABRAZES.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMEN.	Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.....	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.....	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.....	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. MICHÉLEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.....	DUFOUR.	id.....	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	CREYX.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	AUBERTIN.	id.....	RIVIÈRE.
id.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.....	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac.....	GOLSE.
Accouchements.....	RIVIÈRE.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....	CABANNES.		

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidenté du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Qu'elle n'eût pas été ma joie de pouvoir lui dédier mon travail et d'avoir, pour mes débuts dans la Médecine, l'appui de son expérience et de ses conseils.

A MA MERE

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES GRANDS-PARENTS

A MON FRERE — A MES SOEURS

A MES BEAUX-FRERES — A MA BELLE-SOEUR

A MES NEVEUX

A MA FAMILLE — A MES AMIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTE

A MES MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PETGES.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHARRIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDERODIAS.

A MONSIEUR LE DOCTEUR STANISLAS

Chevalier de la Légion d'honneur.

Qui m'a toujours montré tant d'intérêt et d'affection. -

A MES JUGES

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN

*Professeur de Médecine coloniale et de clinique des maladies exotiques
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER MAÎTRE,

Je suis heureux de vous remercier ici
de votre bonté et de votre sollicitude
à mon égard.

Comme externe et comme prépara-
teur, j'ai toujours trouvé auprès de vous
un accueil excellent et des conseils
éclairés.

Je n'oublierai jamais non plus votre
bonté et votre dévouement dans des
moments bien pénibles pour moi.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LES

LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

DE L'ENCÉPHALE

DANS LE PALUDISME PERNICIEUX

INTRODUCTION

Les altérations que l'on rencontre dans le système nerveux central à l'autopsie des sujets morts de paludisme aigu sont étudiées depuis déjà longtemps; cependant, avant la découverte de l'hématozoaire de Laveran, les études pratiquées sur ce sujet étaient à peu près réduites à celles du pigment.

Il semble que ce soit Meckel, vers 1847, puis Frérichs, un peu plus tard, qui reconnaissent que cette coloration, commune d'ailleurs à tous les viscères, est due à une accumulation de pigment dans le sang. Frérichs, en particulier, signale dans le cerveau des grains de pigment qu'il croit voir tantôt à l'état libre, tantôt renfermés dans des éléments qui seraient des leucocytes ou des corps hyalins qu'il ne définit pas.

Vers 1900, les auteurs, grâce à des techniques plus sûres, commencent à essayer de donner de meilleures descriptions

d'ensemble, des études topographiques de l'histologie du cerveau des paludéens; mais leurs résultats ne concordent pas : artifices de préparations, mauvaises interprétations; nous sommes juste au début des procédés électifs de coloration du cerveau.

Ce n'est que depuis 1910 que des auteurs comme Marchiafava, Celli, Margulis, Durk, Marinesco, Bignami... dans des articles de revues des maladies exotiques, étudient les altérations de la cellule nerveuse, le contenu des capillaires, les réactions du tissu de soutien. Ces auteurs retrouvent souvent les mêmes lésions, et apportent ainsi des données exactes sur l'anatomie pathologique du système nerveux dans la malaria aiguë.

Dans notre travail nous avons essayé de réunir, de condenser les descriptions de ces auteurs. Nous avons recherché les lésions qu'ils ont décrites, cela sur des coupes pratiquées sur trois sujets morts de paludisme pernicieux à plasmodium præcox dans les hôpitaux de Bordeaux.

Nous aurions voulu faire un travail plus complet, malheureusement des circonstances imprévues nous ont obligé à quitter le laboratoire de médecine coloniale bien avant la fin de notre travail. Nous nous excusons donc de le présenter plus réduit que nous ne l'aurions voulu, et parfois incomplet.

CHAPITRE PREMIER

Si nous pratiquons la nécropsie d'un malade mort de paludisme aigu et si nous examinons son cerveau, notre attention se porte tout de suite sur les méninges qui nous apparaissent rouges et hyperhémisées. Enlevons-les. La surface des circonvolutions cérébrales que l'on aperçoit au-dessous n'a pas sa couleur normale : elle nous apparaît grisâtre généralement, d'un gris tendant vers le bleu ardoisé, suivant l'intensité de la pigmentation des hématozoaires qui ont provoqué l'accès pernicieux.

Pratiquons une coupe quelconque dans ce cerveau. Dans la région de l'écorce, dans la substance blanche, nous remarquons la présence de foyers hémorragiques punctiformes, l'écorce est hyperhémisée; si les piquetés hémorragiques sont assez nombreux, la surface de la coupe paraît rosée.

Ces foyers se rencontrent ou peuvent se rencontrer dans toutes les régions de l'encéphale, disons cependant qu'ils se trouvent surtout dans l'écorce cérébrale, le corps strié du cerveau, la substance grise de la moelle. Ajoutons que certains auteurs, Marchoux en particulier, ont vu, en plus de ces hémorragies punctiformes, de larges extravasations sanguines, qui ne semblent pas avoir de siège fixe et qu'ils ont décrites dans le cerveau et le cervelet.

Les enveloppes du cerveau, les méninges molles : pie-mère, arachnoïde, nous venons de le voir en commençant, présentent le plus souvent des réactions inflammatoires, des infiltrats cellulaires. Elles sont rouges hyperhémisées. Laveran

a, le premier, décrit, chez deux sujets morts d'accès pernicieux, des lésions qu'il appelle lésions de méningite palustre.

Durk, qui plus tard a fait de nouvelles recherches sur ce sujet, a noté aussi dans quelques observations des lésions qu'il nomme : « leptoméningite purulente » (?); ce sont, dit-il, « des incrustations qui ont leur siège sur la convexité du réseau des vaisseaux, offrant la forme de plages ou de bandes de couleur jaune pouvant tendre sur le vert. Ces incrustations semblent formées par du liquide et entourent des veines piales bleues. Après fixation à l'examen microscopique, ces infiltrats sont formés presque uniquement par des cellules rondes, à protoplasme peu abondant, dont le noyau se colore intensément, répondant au type lymphocyte. On n'y rencontre que fort peu de cellules à noyaux polymorphes et à protoplasme abondant. Dans l'espace sous-arachnoïdien, les cellules sont elles aussi presque toutes du type lymphocyte. » Ces lésions sembleraient donc, dit-il, se rapprocher des lésions provoquées par les microbes proprement dits. Celles des méningites à méningocoques, où les infiltrats sont, au moins pendant un certain temps, formés de cellules du type lymphocyte, celles des méningites tuberculeuses, où, après une présence momentanée de leucocytes polynucléaires dans le réseau des méninges molles et dans l'espace sous-arachnoïdien, on trouve ensuite des cellules presque toutes lymphocytiques, avec quelques rares leucocytes mononucléaires. Toutefois, il est permis de faire une réserve sur de telles lésions assez semblables macroscopiquement et microscopiquement à celles trouvées à ce niveau (petits placards recouvrant les vaisseaux de la convexité) chez les sujets adultes, morts de causes variables. On a fait des recherches pour savoir si cette invasion des méninges est constante, si elle marche avec la gravité de l'infection malarique, ou du moins avec la présence quantitative de plasmodies que l'on peut reconnaître au microscope. En général, on constate que ces lésions sont des faits inconstants, que la malaria aiguë n'at-

teint qu'assez rarement les méninges avec une telle intensité, et Durk est à peu près le seul auteur qui ait décrit ces lésions et qui insiste sur leur importance.

Ces quelques faits macroscopiques posés sur l'aspect général du cerveau des paludéens, et après cette description des altérations des méninges, étudions les lésions microscopiques du cerveau proprement dit.

Pour notre étude, nous avons pratiqué des coupes à la paraffine et à la celloïdine, que nous avons colorées outre par les méthodes courantes, par celles du Giemsa-Pappenheim sur coupes, de Cajal, de Bielchowsky, au soudan hématoxyline, au van Gieson. Pour la commodité de l'étude, pour sa clarté, pour éviter des redites, nous distinguerons, avec Marchiafava, des altérations endovasculaires, vasculaires et extravasculaires.

CHAPITRE II

ALTERATIONS ENDOVASCULAIRES

L'hématozoaire de Laveran trouvant son véhicule dans le sang, c'est par l'étude du contenu des vaisseaux que nous continuerons notre travail.

Pratiquons une coupe dans l'écorce cérébrale ou dans quelque autre région du cerveau; avec une coloration simple, Hématéine-éosine, Giemsa, nous distinguons tout de suite de petites artérioles facilement reconnaissables à leurs tuniques; elles sont le plus souvent vides de sang; nous trouvons des veinules avec leur endothélium large, leur lumière béante, toujours gorgée d'hématies et de leucocytes, enfin nous voyons des capillaires avec leur unique rangée de cellules endothéliales.

Les anciens auteurs, comme nous l'avons vu, avaient signalé la couleur brunâtre des viscères et Meckel avait, vers 1850, appelé pigment mélanique des grains brunâtres découverts dans le sang d'un paludéen.

Dans le cerveau, la plus grande partie de ce pigment est encore dans les parasites intraglobulaires, agglomérés dans les petits vaisseaux et les capillaires. On le trouve aussi à l'intérieur des globules blancs, des polynucléaires surtout, qui, plus que les grands monocytes, constituent les leucocytes mélanifères.

Nous avons aussi observé du pigment libre obstruant entièrement certains capillaires. Sa couleur varie du brun au

noir foncé. C'est tout ce pigment qui, se massant dans ces mêmes vaisseaux, communique aux organes la teinte brunâtre ou ardoisée caractéristique de l'infection palustre.

A côté de l'hémazoïne il existe un autre pigment, le pigment ocre, que l'on rencontrerait plus rarement à l'intérieur des vaisseaux cérébraux. Nous ne l'y avons jamais observé. Durk, qui en a vu, dit qu'il s'y présente sous forme de fines granulations, mais qu'il ne fait que passer dans le système circulatoire, n'y séjournant jamais. Il se rencontre, en effet, plus fréquemment dans le parenchyme même des organes, dans le foie en particulier, c'est surtout un pigment du foie qui, d'ailleurs, n'a pas la spécificité du pigment mélanique se rencontrant dans la plupart des maladies à déglobulisation rapide : anémie pernicieuse, fièvre bilieuse hémoglobinurique, diabète bronzé.

Bien qu'il se produise une destruction globulaire intense dans le paludisme aigu, les globules rouges sont nombreux dans la lumière des veinules et des capillaires cérébraux. C'est là un processus très souvent décrit : vaisseaux gorgés d'hématies dont beaucoup renferment des plasmodies. Malgré les modifications infligées par les fixations et les inclusions dans les coupes histologiques, certains auteurs auraient pu observer que là aussi les globules rouges parasités de *plasmodium falciparum* (à l'inverse de ceux renfermant *plasmodium vivax*, agent de la tierce bénigne, qui sont agrandis et plus pâles) sont plus foncés, n'ont pas leur taille augmentée, sont souvent crénelés?

Le nombre des globules rouges parasités dépend de la gravité de l'infection, du cadavre, des diverses parties du cerveau. On le voit cependant souvent prédominer dans le centre médullaire du cervelet.

Lorsque l'hyperhémie est considérable, les globules sont accolés, tassés les uns contre les autres. Tous les hématozoaires se trouvent habituellement au même stade de leur évolution; ils sont très souvent en rosette, avec leur pigment réuni en un ou plusieurs petits amas compacts. Nous n'avons

jamais trouvé de croissants; Marinesco a cru, dit-il, en voir un une fois. Les jeunes plasmodies sont rares, plus fréquentes sont les formes pigmentaires. Durk croit que, dans certaines formes favorables, le cycle pourrait se continuer sur le cadavre. Ce dernier auteur croit voir dans le fait que les vaisseaux de la base du crâne sont moins bourrés de plasmodies que les capillaires endocérébraux l'importance de la vitesse de la circulation sur la vitalité des hématozoaires. Ils trouveraient dans les capillaires endocérébraux, du fait de la lenteur du cours du sang, des conditions plus favorables à leur développement.

Sous l'influence de la réplétion vasculaire et peut-être des phénomènes congestifs, les hématies peuvent quelquefois franchir le ciment cellulaire des parois des vaisseaux formant des hémorragies, hémorragies qui sont quelquefois arrêtées par des réactions cellulaires en forme d'anneaux périvasculaires, que nous étudierons plus loin. Ceci peut amener une effraction des plasmodies en dehors du vaisseau lésé. Ce sont là des images que l'on peut rencontrer dans toutes les régions de l'écorce du cervelet. Nous avons alors le cas qui est très rare de la présence de parasites extra-vasculaires qui ne se reproduisent jamais et qui, très vite, disparaissent avec les érythrocytes du sang par cytophagie ou désagrégation en ne laissant pas de restes, si ce n'est du pigment. Nous avons fréquemment rencontré ces hémorragies périvasculaires occupant les gaines et débordant même dans le tissu voisin.

CHAPITRE III

ALTERATIONS VASCULAIRES

La tunique des vaisseaux cérébraux est touchée d'une façon très intense par l'infection malarique. Ces tuniques nous ont paru le plus souvent épaissies : certains auteurs cependant les décrivent, au contraire, comme rétrécies : images peut-être dues en définitive à des artifices de préparation, mauvaises fixations ou médiocres colorations.

Etudions d'abord la simple rangée de cellules réticulo-endothéliales constituant la paroi des capillaires cérébraux. Les cellules endothéliales sont tuméfiées, gonflées, leur protoplasme est exubérant, lâche et vacuolaire, elles ont le plus souvent un noyau volumineux et clair parcouru d'un filament chromatinien grêle mais abondant. Parfois le noyau est disparu, d'autres fois il est petit en pycnose, acculé à la base de la cellule. Très souvent ces cellules endothéliales sont volumineuses et obstruent la lumière du capillaire.

Il est vraisemblable, pense M. le Professeur Bonnin, que ces perturbations réticulo-endothéliales, tuméfaction endothéliale oblitérant les capillaires, contribuent plus que les prétendues embolies par hématies parasitées à troubler, sinon à entraver la circulation capillaire viscérale et cérébrale en particulier.

Presque toutes les cellules endothéliales contiennent des grains de pigment de taille irrégulière variable avec l'intensité et l'ancienneté de l'infection. Ces endothéliums se conduisent donc comme des macrophages pour absorber les déchets pigmentaires. Cette infiltration pigmentaire réticulo-

endothéliale n'est d'ailleurs pas particulière aux vaisseaux du cerveau; en examinant des coupes d'autres organes on la retrouve presque partout; cellules de Küpffer, cellules de l'endothélium glomérulaire du rein, endothéliums des capillaires viscéraux divers : détails déjà donnés par Pringault, Paiseau et Lemaire.

Il semble donc qu'il ne faille pas tenir pour inconséquent ce blocage du système réticulo-endothélial. On peut se demander avec Lévi-Valensi et Montpellier si, en l'absence d'altérations cellulaires importante, certains symptômes du paludisme pernicieux ne seraient pas causés par lui, en particulier les réactions méningées, fréquentes dans la malaria aiguë pour les formes dans lesquelles ce blocage prédomine ou est important dans le cerveau.

Les *veinules* pourvues d'une adventice présentent des lésions endothéliales analogues à celles des capillaires; et à côté de ces lésions on trouve souvent les lymphocytes, des cellules plasmatiques et quelques mononucléaires formant des excroissances de l'endothélium : changements surtout apparents dans les veinules qui succèdent aux capillaires. Serait-ce là encore à cause du ralentissement du cours du sang (Durk) ?

Dans des troncs veineux plus importants, on trouve encore une augmentation des cellules réticulo-endothéliales, cellules qui présentent en plus de leurs dépôts pigmentaires tous les caractères déjà décrits pour celles des capillaires.

Durk pense que ces endothéliums subissent une action nocive due à ces agents étrangers et explique ainsi certaines images de désagrégation de la paroi que nous n'avons jamais observées, et que nous n'avons pas retrouvées dans les articles d'autres auteurs.

Durk ne semble pas admettre la prolifération cellulaire des endothéliums que beaucoup de chercheurs décrivent et qui nous semble cependant évidente. Il donne comme prétexte qu'il n'a jamais observé de cellules en karyokinèse mais ne serait-ce pas là, un mode inhabituel de pullulation des cellules du système réticulo-endothélial ?

Pratiquons maintenant une coloration au Soudan IV sur un matériel fraîchement formolé : nous notons dans la paroi des vaisseaux la présence de globules graisseux. L'acide osmique donne de semblables images où à la place de globules de graisse disparus apparaissent des vacuoles, images déjà décrites par Stephens, Marinesco, Durk. Ce dernier a noté quelquefois la présence de cellules blanches du sang accolées en groupe aux endothéliums, cellules parmi lesquelles les leucocytes polynucléés sont en plus grand nombre ; pour lui les leucocytes prendraient le pigment renfermé dans les cellules endothéliales et le transporteraient vers les lymphatiques ou bien vers la rate ou le foie. Nous pensons que la desquamation des cellules endothéliales elle-même engendre pour une grosse part les monocytes mélanifères.

Il est fréquent d'observer à l'intérieur des vaisseaux des grains de pigment libre et des cellules endothéliales, ces cellules sont desquamées de la paroi vasculaire ; on sait que cette desquamation s'accroît considérablement après la mort, mais la présence de macrophages mélanifères pendant la vie dans le sang montre que ces phénomènes se produisent aussi du vivant de l'individu. Contrairement à ce que notre observation nous permet de penser, Durk dit que les cellules mélanifères ne bloquent jamais la lumière des veinules et des capillaires et sont incapables de produire des thromboses ; dans les artérioles, au contraire, presque toujours vides de sang, ils peuvent amener des foyers d'hémorragie avec nécrose cellulaire (vues surtout par Durk dans l'écorce).

CHAPITRE IV

ALTERATIONS EXTRA-VASCULAIRES

Nous avons noté plus haut que les hématies, même parfois celles qui sont parasitées, peuvent faire issue hors des vaisseaux et produire des hémorragies. C'est là un fait assez commun; on les voit gardant leurs propriétés tinctoriales normales, disposées autour du capillaire dont elles ont franchi la barrière. Elles provoquent alors des réactions inflammatoires des cellules gliales périvasculaires surtout péricapillaires.

Ces altérations ne sont pas d'ailleurs caractéristiques de la maladie à plasmodies et elles se retrouvent dans quelques processus inflammatoires et dégénératifs du système nerveux central, comme par exemple dans la paralysie générale; et surtout dans les processus de fontes artérioscléreux et endartéritiques du cerveau à la suite d'infections syphilitiques ou tuberculeuses. Nous observons surtout ces lésions dans le cerveau à la limite de la substance corticale et centrale : mais on en rencontre aussi dans la moelle blanche, sur les grands noyaux centraux et elles peuvent affecter une grande intensité. C'est là avec les réactions des cellules nerveuses et des fibres ce que l'on peut décrire sous le nom d'altérations extravasculaires. Pour tâcher de bien comprendre ces processus inflammatoires causés par les cellules gliales, rappelons quelques données élémentaires sur ce tissu nerveux de soutien qu'est la névroglie.

C'est Ramon y Cajal qui, par sa méthode de coloration, a mis le premier en évidence la névroglie protoplasmique et

la névroglie fibreuse; il avait même admis la présence d'un troisième élément X. Rio Hortega plus tard a démontré que ce troisième élément est représenté par deux espèces de cellules à caractères morphologiques, physiologiques et histogénétiques différents : la microglie ou mésoglie d'origine méningée (Cellules de Hortega), l'oligodendrogliie d'origine épendymaire.

Sous l'action d'influences nocives ou de traumatismes, la microglie sédentaire devient globuleuse, phagocytaire; dans les maladies infectieuses ou parasitaires elle donne naissance à des foyers qui émigrent là où il y a une cause nocive, un traumatisme, ou des agents infectieux. Ces cellules auraient donc un pouvoir ou une propriété de migration et de phagocytose.

Normalement, il y a toujours dans le tissu nerveux des corpuscules mésodermiques immigrés : ces corpuscules provenant de la pie-mère et surtout des plexus choroïdes supérieurs et inférieurs pénètrent dans le tissu nerveux où ils présentent des changements importants; ils deviennent ronds, tubéreux, pseudopodiques et ramifiés : ces formes sont dues aux mouvements de gesticulation, de translation et d'accommodation aux interstices nerveux. Ces corpuscules mésodermiques sont de véritables macrophages qui interviennent d'une manière active dans les cas pathologiques dans lesquels ils reprennent progressivement leur forme pseudopodique, tubéreuse ou ronde.

Dans la malaria ces réactions sont importantes : tout d'abord on observe une prolifération des cellules gliales à la limite même de la paroi vasculaire, ce sont des cellules gliales petites et rondes en ligne, « dont les noyaux sont parfois rangés côte à côte comme les perles d'un collier ». (Durk.) Il pense même qu'il s'agit là d'un processus de sécurité et de résistance contre un trop fort développement de l'action nocive sur le tissu nerveux des masses de plasmodies intravasculaires et leurs déchets. On a donc un rempart formé par la prolifération de ces cellules, suivie bientôt par une con-

densation et un renforcement de la névroglie fasciculaire : dans la suite on arrive à un gonflement protoplasmique des cellules gliales proliférées; elles deviennent mobiles, passant en tant que cellules amiboïdes en nombre plus ou moins grand dans le tissu environnant. Leur protoplasme pourrait alors prendre des produits de déchet ayant pris naissance dans l'infection. Les cellules proliférées et amiboïdes se changent en cellules corpusculaires qui peuvent tellement imprégner le réseau que ces endroits peuvent paraître macroscopiquement comme une zone de ramollissement.

On peut trouver tous les stades, depuis les cellules gliales proliférant simplement autour des parois capillaires jusqu'aux masses de cellules corpusculaires ramassées en gros foyer (1).

Avec Durk nous dirons :

- 1° Les cellules corpusculaires des gros foyers déjà macroscopiquement gris sont de nature gliale;
- 2° Entre la prolifération des cellules gliales péri-capillaires fréquentes à la suite d'une infection paludéenne mortelle et les gros foyers de ramollissement, il n'y a qu'une différence de degré.

Durk ajoute que :

Les agglomérats en masse se présentant comme des foyers de ramollissement ne sont pas le résultat d'une gêne circulatoire, ne sont pas des infarctus, mais l'expression d'un processus de fonte très marquée de la substance nerveuse centrale sous l'influence toxique de l'infection malarique.

A côté de ce premier processus de réaction périvasculaire des cellules gliales, on doit noter la *neuronophagie*, qui est extrêmement fréquente. Ce processus, qui est irrégulièrement répandu dans les différentes régions de l'encéphale, se joue surtout dans les cellules ganglionnaires du cervelet : des cellules gliales prolifèrent, se placent dans des espaces entre

(1) Cf. thèse Sanner, Bordeaux, 1924.

les différents prolongements des cellules ganglionnaires, puis, pénètrent dans leur corps protoplasmique et les conduisent à une destruction graduelle. Comme la plupart des auteurs, par les méthodes de Cajal et de Bielchowsky nous avons observé d'une façon précise des cellules gliales isolées ou par groupes de 2 à 3 éléments entourant et pénétrant les corps protoplasmiques de cellules ganglionnaires; ces dernières ont alors leur protoplasma comme creusé par ces intrusions, leur noyau est aminci et poussé contre la paroi. Les prolongements des cellules ganglionnaires ne se voient que rarement. D'autres fois, les cellules gliales se montrent sur des espaces assez étendus comprimant les cellules ganglionnaires, elles prolifèrent et se tuméfient autour de cette cellule nerveuse, la plupart de ces cellules nerveuses possèdent, si elles ne sont pas détruites par les cellules gliales, une ou deux cellules gliales accolées. Ces dernières s'appliquent exactement autour de la cellule pyramidale, leurs prolongements s'adaptent à son contour, parfois s'attachent même à la dendrite principale.

Mais toujours, ce qui est important à noter, c'est la forme des cellules de la microglie, elles ne sont pas les mêmes partout, tantôt ce sont des cellules en bâtonnet, très longues, sans épines, tantôt des cellules astériformes. Dans certains cas enfin, les cellules pyramidales ont totalement disparu et seules se montrent sous leur ombre les cellules de la microglie.

Cette prolifération des cellules gliales avec diminution et même disparition des cellules nerveuses est parfois si importante qu'elle incite Durk à penser que le protoplasma de la cellule pyramidale a été modifié chimiquement antérieurement et qu'il est devenu fortement chimiotactique uniquement pour les cellules gliales amiboïdes qui en font leur victime; d'ailleurs, ce pouvoir de destruction a été décrit d'une façon précise par Alzheimer; dans un travail encore classique, il a énuméré toute une série de différents processus pathologiques dans lesquels il a trouvé que les régions cor-

ticales profondes sont atteintes les premières, que leurs cellules sont très modifiées dans leur structure chimique, qu'elles ont chimiotropisme pour la névroglie.

La neuronophagie s'explique peut-être dans le paludisme par un tropisme dévolu aux cellules gliales pour les cellules pyramidales. Mais pourquoi certaines cellules sont-elles phagocytées et d'autres pas? Quand cette phagocytose fait défaut, ne pourrait-on pas penser qu'un processus mortel a détruit les cellules gliales en même temps que les cellules nerveuses ou du moins les a mises hors d'état de se multiplier et d'acquiescer cette fonction?

Les cellules pyramidales des différentes couches qui ne sont pas atteintes par les réactions gliales n'offrent pourtant pas toujours un aspect normal dans l'affection malarique; leur matière chromatophile nucléaire est souvent altérée, offrant une coloration floue et bleuâtre par les colorants basiques. Ses dendrites et les ramifications ont aussi des lignes imprécises; il est pourtant possible de les suivre parfois sur un trajet plus long que l'état normal.

Il ne faut cependant pas prendre ces descriptions comme tout à fait classiques; il est extrêmement rare qu'on puisse les trouver toutes réunies sur une même pièce. On peut faire facilement des erreurs d'interprétation, et il faut bien prendre garde à décrire comme pathologiques des dispositions normales des couches profondes de l'écorce: les noyaux sont, en effet, très abondants dans ces régions et peuvent simuler des images de neuronophagie.

Il existe à côté de ces lésions de la cellule nerveuse et à côté de ces réactions des cellules de la microglie, d'autres aspects causés par ces dernières. Ce sont là des images dont Babes, Marinesco, Durk, semblent vouloir se disputer la paternité: *nodules malariques*, ou *dits de Durk*. En réalité, nous croyons, d'après nos recherches bibliographiques et d'après les descriptions que nous avons pu trouver, que Margulis, vers 1914, semble les avoir entrevus et que Seyfarth les a, le premier, bien étudiés, deux ans plus tard.

Malgré des recherches sur diverses régions de l'encéphale, et tout en nous servant des techniques de ces divers auteurs, nous n'avons jamais retrouvé ces nodules. Nous allons les décrire en nous inspirant des travaux de ces divers auteurs.

Ces lésions se rencontreraient surtout dans le cervelet, et rarement dans la zone moléculaire et la couche granulaire; c'est surtout dans le centre médullaire de cet organe, et plus particulièrement dans le noyau dentelé, qu'elles ont été décrites. On les trouverait, mais moins souvent, dans la région corticale du cerveau la plus profonde et dans les noyaux centraux.

Ce sont des lésions *en foyer*, toujours identiques à elles-mêmes, en relation avec un capillaire central, leur caractère essentiel serait *leur structure radiée*, disposition en marguerite des auteurs allemands. Durk les nomme nodosités cellulaires circonscrites ou granulomes. Elles sembleraient plus marquées et plus richement disposées dans les cas où déjà on a pu macroscopiquement retrouver des hémorragies punctiformes. Durk dit qu'il les a retrouvées dans la grosse majorité des cas de malaria pernicieuse, même si l'examen microscopique n'a pas pu faire conclure à une encéphalite.

Elles sont formées par des proliférations nodulaires typiques de cellules gliales souvent combinées à des globules rouges extravasés, qui peuvent être plus ou moins évidents suivant leur mode de coloration et de conservation. Si la coupe sectionne transversalement un vaisseau, ce nodule présente dans son centre un capillaire dont la lumière est obstruée par des amas d'hématies parasitées et agglutinées ou par des blocs de pigment.

La paroi de ce capillaire semble alors avoir souffert une altération; elle apparaît comme homogénéisée, formant une zone de nécrose et de coagulation. Au delà de cette zone de nécrose, il y a une petite zone d'éléments névrogliques et en dehors d'elle une couronne d'hématies extravasées. C'est là la description du nodule à la fois hémorragique et névrologique que donnent Marinesco et Draganescu. Remar-

quons la disposition : « paroi homogénéisée, cellules névrogliques, hématies en dehors ». Si les cellules névrogliques prédominent, si elles *constituent* exclusivement le nodule, on a un autre *aspect*. C'est la forme névroglique pure. Comme dans la lésion précédente, on y voit dans le centre un vaisseau oblitéré et une zone de nécrose péricapillaire, mais cette zone apparaît avec une *structure radiée* et entourée d'une couronne d'éléments névrogliques, sans couche périphérique de globules rouges. Par la méthode de Weigert-Pal, ces foyers se présentent comme des groupements cellulaires plus ou moins nettement circonscrits, tranchant sur la coloration bleu foncé du reste. A côté du vaisseau oblitéré déjà décrit et de la zone de nécrose péricapillaire, la coloration au Bielchowsky donne des précisions sur la disposition des cylindraxes et montre qu'une bonne partie bien conservée de ces cylindraxes traverse ces nodosités cellulaires. Entre les fibres nerveuses et en les dissociant, surtout dans les lésions récentes, les hématies extravasées s'infiltrèrent : ce sont dans ces foyers récents que les fibres nerveuses sont bien conservées, tandis que dans les lésions anciennes où les hématies ont disparu, on constate une démyélinisation complète. La situation de ces cylindraxes est intéressante à noter; les fibres nerveuses partant de la périphérie de la couronne d'hématies, couche externe du nodule, se dirigent d'une façon concentrique sur le vaisseau situé dans le centre, elles s'entrecroisent autour de ce vaisseau, formant une sorte de manchon fibrillaire à structure radiée. La plupart des fibres sont moniliformes : on peut en rencontrer quelques-unes avec des renflements fusiformes, où les neurofibrilles semblent dissociées.

Par le bleu de Turnbull, on peut étudier à l'intérieur des cellules névrogliques périnodulaires une coloration diffuse du protoplasme, qui est souvent semé de fines granulations.

Les cellules proliférées qui composent les nodules sont bien des cellules névrogliques : leur taille, la teneur en chromatine des noyaux, ne les distingue, en effet, en rien des

•

noyaux de la neuroglie environnante. A un grossissement très fort, l'examen démontre que leur corps protoplasmique se résout en un tissu réticulé à mailles très fines, qui passe dans la substance gliale de soutien environnante. C'est dans la périphérie du nodule, dans les mailles lâches du réseau névroglique, que se trouvent les globules rouges; dans les parties centrales, les mailles sont si serrées qu'elles ne laissent pas voir leur contenu.

Rien ne fait songer à la participation de cellules mésodermiques ou de cellules hématogènes, à part quelques lymphocytes.

La disposition des cellules serait presque toujours radiaire, c'est-à-dire que les cellules ovales sont dirigées avec leur plus long diamètre vers le centre de la nodosité, de sorte que Durk y trouverait une ressemblance, ou du moins une *analogie*, avec de très jeunes *follicules tuberculeux*.

En somme, dans la malaria, les lésions du système nerveux central sont gouvernées par trois processus inflammatoires de la glee :

Le premier, que l'on peut regarder comme défensif, *réside* en la formation de nodules périvasculaires de cellules vivantes, l'organisme élevant une barrière pour empêcher l'entrée dans le courant circulatoire de corps vivants ou morts;

Dans le second processus, les cellules gliales prolifèrent autour et phagocytent des cellules nerveuses;

Le troisième peut être regardé comme une variété du second; les cellules gliales, proliférées au lieu d'entourer des cellules nerveuses isolées, s'étendent en un syncytium ramifié, formant un réseau dans lequel l'histologie normale du cerveau, d'ailleurs très difficile à interpréter, est profondément altérée (nodules malariques).

Comme conclusion à notre travail, nous essayerons d'interpréter avec les auteurs qui les ont décrites ces réactions gliales. Il semblerait que les plasmodies soient capables de provoquer dans le tissu humain la formation de foyers, de

nodules, lesquels, même après la mort des générations de parasites qui les ont formés, après leur disparition complète du sang et après le nettoyage de leurs substances de déchet, continuent à exister, et même, dit Durk, seraient très probablement capables d'autres transformations d'induration ou de processus augmentant la substance interstitielle.

Il y aurait là une réaction élective des plasmodies sur les cellules gliales du système nerveux central puisqu'elles seules participent à la formation des nodosités, et il se pourrait que cette action s'exerce même à travers la paroi capillaire encore fermée.

Mais le fait que ces foyers et les lésions sur les fibres nerveuses ont été observés également dans l'anémie pernicieuse, le typhus, la trypanosomiase, où l'on rencontre des hémorragies, fait plutôt admettre à Marinesco qu'il y a une relation étroite entre les hémorragies et ces lésions et que, probablement, ces dernières seraient dues à un produit toxique provenant de la destruction des hématies extravasées.

Oeller penserait encore qu'il peut y avoir des changements dans la nutrition des éléments nerveux, à la suite des troubles de circulation consécutifs aux hémorragies extra-vasculaires, et cette hypothèse est des plus acceptables.

Si les nodules de Durk, au moins inconstants, puisque tous les observateurs ne les ont pas retrouvés, persistaient après la guérison, leurs porteurs pourraient peut-être présenter des symptômes complexes neuropathologiques, parmi lesquels la sclérose multiple.

De telles observations ne paraissent pas correspondre à la réalité clinique. Les recherches anatomo-pathologiques de telles lésions permanentes sont loin de conduire à de pareilles trouvailles, ce qui n'empêche pas Durk d'énoncer que le granulome malarique du système nerveux est à l'origine des foyers scléreux qu'il aurait observés chez les paludéens atteints de sclérose cérébrale à foyers multiples.

CONCLUSIONS.

Les lésions de l'encéphale dans les accès perniciose se rencontrent avec les mêmes aspects dans toute son étendue, mais avec une abondance variable suivant les régions; ce sont :

- 1° Des méninges hyperhémiees, des lésions focales de méningite lymphocytaire;
- 2° La teinte brun ardoise générale de l'encéphale.

Sur les surfaces de section :

- 3° Hémorragies punctiformes de la substance blanche;
- 4° Microscopiquement : la réplétion des capillaires souvent distendus par des hématies parasitées en grand nombre, par des cellules endothéliales desquamées (monocytes pigmentophores) et par de l'hémozoïne parfois libre;
- 5° Des hémorragies périvasculaires;
- 6° Des réactions pariéto-vasculaires des capillaires, des artérioles et des veinules. Epaissement des parois : multiplication et surtout tuméfaction des cellules du système endothélial allant jusqu'à l'obstruction vasculaire;
- 7° La multiplication des cellules péricapillaires (formations en couronne);
- 8° Les nodules malariques de Durk (réaction hémato-gliale ou gliale radiaire);

9° Des altérations des cellules et des fibres nerveuses, avec très nombreuses images de neuronophagie.

De toutes ces lésions, les plus constantes sont celles des parois endothélio-vasculaires, les hémorragies, les réactions gliales périvasculaires, et les images de neuronophagie.

VU BON A IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

Le Président,

H. BONNIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER .

Bordeaux, le 14 janvier 1932.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (G. P. F.). — Some post mortem observations of 26 cases of subtertian malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. M. and Hyg.*, London, 26-27 mars-18 mai 1920, vol. 20, n^{os} 1 et 2, p. 119-122.
- BATTAGLIA (Mario). — Alcune osservazioni cliniche e anatomo-patologiche sull'infezione malarica. *Riforma med.*, 27 juillet 1923, vol. 41, n^o 30, p. 705-706.
- BENDA. — Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der Malaria. *München Med. Wochenschr.*, 1918, XV, 660.
- CERLETTI. — Die histopathologischen Veränderungen der Hirnrinde bei Malaria perniciosa. *Histol. und Histopatol. Arbeiten*, Bd. I, H. 1910.
- DURK. — Über die bei Malaria perniciosa comatosa auftretenden Veränderungen des Zentral Nervensystems. *Arch. Schiffs*, 1917, B. 21, n^o 7, p. 117-131.
- DURK (H.). — Pathologische Anatomie der Malaria. *Handb. d. ärztl. Erfahr. im Weltkr.*, Leipz., 1921, VIII, 177.
- Die pathologische anatomie der Malaria. *München med. Wochenschr.*, 1921, LXVIII, 33-37.
- Ueber entzündliche Veränderungen der weichen Hirnhäute am Hirnventrikelendym bei perniziöser Malaria tropica. *Abhand. A. D. Gebiet d. Auslandskunde Hamburg Univ.*, 1927, vol. 26.
- GRAIG. — La Malaria. *Arch. of Path.*, oct. 1928, vol. 6, n^o 4, p. 665-723.
- HOFMANN. — La Infiltration calcerea vascular de Durk en la Encefalitis letargica y la malaria tropica. *San. y Benefic. Bol. Ofic.*, 1922, vol. 27, n^{os} 9, 10, 11, 12, p. 206-208.

- LAFORA. — On the changes of the nervous system in pernicious malaria, and the neurological sequelae resulting from malarial toxæmia. *Jnal Psychol. and neurol.*, 19, 1912.
- LAVERAN. — Traité du paludisme. Paris, 1898.
- LEONE (B. E.). — Osservazioni microscopiche e cliniche sull' infezione malarica. *Folia med. Napoli*, 1921, VII, 549-660.
- MARCHIAFAVA et BIGNAMI. — Malaria twentieth century practice.
- MARCHIAFAVA. — La Perniciosita nella Malaria. Luigi Pozzi, Roma.
- MARINESCO et DRAGANESCU. — Contribution à l'étude des lésions histologiques des centres nerveux dans la malaria comateuse. *Bull. Acad. Méd.*, 18 déc. 1923, vol. 90, n° 43, p. 598 à 602.
- MARINESCO (M.-G.). — Mémoire original sur l'encéphalomyélite à forme myoclonique d'origine paludéenne. *Annales de Médecine*, 1921, IX, p. 1.
- MARGULIS. — Zur Frage der pathologisch anatomischen Veränderungen im Gehirn bei bösartiger Malaria. *Neurol. Centralb.*, H. 16-17, 1914.
- MASELLI (D.). — Il sistema nervoso vegetativo, nella infezione malarica. *Policlinico. sez. med.*, sept. 1927, vol. 34, n° 9, p. 441-460.
- MOSTE et BRACHETTO. — Sobre la anatomia patologica del Paludismo. *Sem. med.*, mai 1927, vol. 34, n° 18, p. 1105-1108.
- NEPHJACHIN (G.-G.). — Zur pathologischen Anatomie des Gehirns bei tropen Malaria. *Frankfurter Zeitschr. f. Path.*, 1927, vol. 35, n° 1, p. 143-150.
- PHOTAKIS (B. A.). — Pathologisch anatomische Bemerkungen zur Diagnose mancher Formen der Malaria perniciosa. *Deutt. Med. Woch.*, avril 1924, vol. 50, n° 15, p. 465.
- Ueber die pathologische anatomische Diagnose der nervensystem Veränderungen bei Malaria. *Arch. f. schiffs u. Trop. Hyg.*, mai 1929, vol. 33, n° 5, p. 267-269.
- RAJA (B. N.). — Post mortem examination in cerebral malaria. A new and simple method of demonstrating parasites in the capillaries of the brain. *Indian. M. Gaz.*, Calcutta, 1922, P. VII, 298.

- REITANO (Riccardo). — Contributo alla conoscenza delle alterazioni del sistema nervoso centrale nella malaria. *Policlinico Sz. med.*, févr. 1927, vol. 34, n° 2, p. 49-54.
- PRINGAULT (E.). — Etude histo-pathologique d'un cas de malaria primaire. *Bull. Soc. path. exotique*, Paris; 1921, XIV, 38-47.
- SANNER. — Evolution des idées médicales concernant les corps granuleux. Exposé et conception actuelle. Thèse Bordeaux, 1924.
- SEYFARTH (C.). — Pathologisch anatomische Befunde nach Malaria-infektionen bei Paralytiken. (Chemische Untersuchungen der Malaria Pigments.) *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, Iena, 1921, XVIII, 303-311.
- Malaria parasiten und Malaria pigment Befunde in der Leiche. *Arch. f. schiffs. u. Trop. Hyg.*, août 1924, vol. 28, n° 8, p. 351-358.
- THOMSON (J. G.) et ANNECKE. — 5 observations on the Pathology of the central nervous system in malignant tertian malaria with remarks on certain clinical phenomena. *A. trop. med.*, London, 1926, 343-346.
- URCHS (O.). — Die Beziehungen der Malaria zum Nervensystem. *Arch. f. schiffs. u. Trop. Hyg.*, août 1927, vol. 31, n° 8, p. 365-375.
- VON ENGEL (R.). — Seltener histologischer Befund bei Malaria perniciosa Synekopalis. *Centralb. d. f. bakteriolog. Abt.*, Iena, 1925.

